

16 FEB 2005



# Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

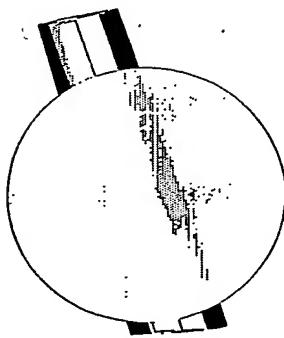


Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:  
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2003 A 002399.

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

06 DIC. 2004

ROMA li.....



IL FUNZIONARIO

Giampietro Carlotto

Giampietro Carlotto

BEST AVAILABLE COPY

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI (U.I.B.M.)

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE N. M 2003 A 0 0 2 3 9 9



**A. RICHIEDENTE/I**

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1		ZAMBON GROUP S.P.A.		
	A2	PG	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3	00691950240
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A4 VIE DELLA CHIMICA, 9 - 36100 VICENZA (VI)				
INDIRIZZO COMPLETO					
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1				
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2		COD. FISCALE PARTITA IVA	A3	
INDIRIZZO COMPLETO	A4				

**B. RECAPITO OBBLIGATORIO  
IN MANCANZA DI MANDATARIO**

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	B0 (D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)				
INDIRIZZO	B1				
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	B2				
C. TITOLO	B3				
C. TITOLO	C1 COMPOSIZIONE FARMACEUTICA CONTENENTE GABAPENTINA				

**D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)**

COGNOME E NOME	D1 RAMPOLDI LUCA				
	NAZIONALITÀ	D2 ITALIANA			
COGNOME E NOME	D1 GRASSANO ALESSANDRO				
	NAZIONALITÀ	D2 ITALIANA			
COGNOME E NOME	D1				
	NAZIONALITÀ	D2			
COGNOME E NOME	D1				
	NAZIONALITÀ	D2			



E. CLASSE PROPOSTA	SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPO
	E1 C	E2 07	E3 C	E4	E5

**F. PRIORITA'**

DERIVANTE DA PRECEDENTE DEPOSITO ESEGUITO ALL'ESTERO

STATO O ORGANIZZAZIONE	F1			TIPO	F2	
	F3				F4	
STATO O ORGANIZZAZIONE	F1			TIPO	F2	
	F3				F4	

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI	G1					
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	Stefano Perossini N. iscriz. Albo 202 BM 					

**I. MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM**

LA/E SOTTOINDICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI (DPR 20.10.1998 N. 403).

NUMERO ISCRIZIONE ALBO COGNOME E NOME;	I1	282BMPANOSSIANSTEFANO
DENOMINAZIONE STUDIO	I2	ZAMBON GROUP S.P.A.
INDIRIZZO	I3	VIA LILLO DEL DUCA, 10
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	I4	20091 BRESSO (MI)
L. ANNOTAZIONI SPECIALI	L1	

**M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE**

## TIPO DOCUMENTO

## N. ES. A.I.L.

## N. ES. RIS.

## N. PAG. PER ESEMPLARE

PROSPETTO A, DESCRIZ., RIVENDICAZ.  
(OBBLIGATORI 2 ESEMPLARI)

1
1

13

DISSEGINI (OBBLIGATORI SE CITATI IN  
DESCRIZIONE, 2 ESEMPLARI)

DESIGNAZIONE D'INVENTORE

DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON TRADUZIONE  
IN ITALIANO

AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE

(SI/NO)

LETTERA D'INCARICO

SI

PROCURA GENERALE

RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE

(LIRE/EURO)

ATTESTATI DI VERSAMENTO

FOGLIO AGGIUNTIVO PER I SEGUENTI  
PARAGRAFI (BARRARE I PRESCELTI)  
DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA  
AUTENTICA? (SI/NO)  
SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL  
PUBBLICO? (SI/NO)

EURO
A
SI
NO

CENTOOTTANTOTTO/51

D		F	
---	--	---	--

IMPORTO VERSATO ESPRESSO IN LETTERE

DATA DI COMPIALZIONE

5 DICEMBRE 2003

FIRMA DEL/DEI  
RICHIEDENTE/IStefano Panossian  
N. iscriz. Albo 282 EM

## VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI 2003 A 0 0 2 3 9 9

C.C.I.A.A. DI

MILANO

COD.

15

IN DATA

19 DIC. 2003

IL/I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME

LA PRESENTE DOMANDA CORREDATA DI N.

00

FOGLI AGGIUNTIVI PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRAIPORTATO.

N. ANNOTAZIONI VARIE  
DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

Sobriup Crespi



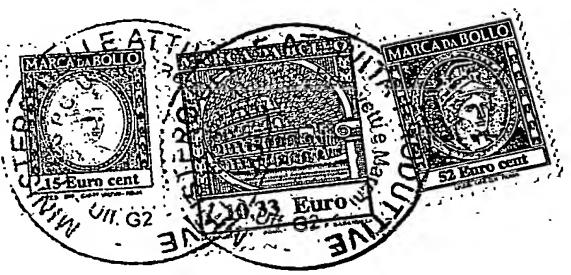
L'UFFICIALE ROGANTE

CORTONESI MAURIZIO

**PROSPETTO MODULO A**  
**DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE**

NUMERO DI DOMANDA:	11/2003 A 0 0 2 3 9 9	DATA DI DEPOSITO:	- 9 DIC. 2003
<b>A. RICHIEDENTE/I COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO</b>			
ZAMBON GROUP S.p.A. – VICENZA (VI)			
<b>C. TITOLO</b>			
Composizione farmaceutica contenente gabapentina			

SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
E. CLASSE PROPOSTA	C	07	C	
<b>O. RIASSUNTO</b>				
VIENE DESCRITTO UN GRANULATO CONTENENTE ACIDO 1-AMMINOMETIL-1-CICLOESAN-ACETICO ED IL SUO USO NELLA PREPARAZIONE DI COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE.				

<b>P. DISEGNO PRINCIPALE</b>	
	
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	Stefano Pennacchian N. iscriz. Albo 262 BM



- 2 -

Composizione farmaceutica contenente gabapentina

\*\*\*\*\*

MI 2003 A 0 0 2 3 9 9

La presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica contenente gabapentina.

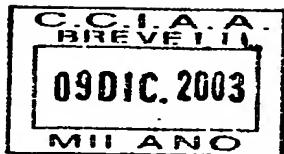
Gabapentina è il nome comune dell'acido 1-amminometil-1-cicloesan-acetico, un noto farmaco ad attività anti-epilettica.

Il farmaco è brevettualmente libero, tuttavia nel brevetto U.S.A. n. 6.054.482 a nome Gödecke AG vengono rivendicate composizioni farmaceutiche stabili di gabapentina che mantengono, per una anno a 25°C e 60% u.r., il contenuto del corrispondente lattame (un noto prodotto tossico che si può generare dalla gabapentina per disidratazione) inferiore allo 0,5% in peso e che hanno un contenuto di anioni di acido minerale inferiore a 20 ppm.

Nello stesso brevetto vengono anche elencati una serie di additivi che devono essere evitati nella composizione perché favoriscono la formazione di lattame. Essi sono: amido di mais modificato, sodio croscaramellosa, esteri glicerici dell'acido behenico, copolimeri dell'acido metacrilico (tipo A e C), resine scambiatrici di anioni, biossido di titanio, gel di silice e PEG a basso peso molecolare.

Nel brevetto U.S.A. n. 6.531.509 a nome Teva Pharmaceuticals Industries Ltd. viene invece riportato che l'invenzione descritta nel brevetto Gödecke AG sopracitato è sbagliata e che composizioni stabili di gabapentina si possono ottenere anche quando il contenuto di anioni di acidi minerali in quest'ultima è superiore a 20 ppm.

Non vengono però forniti dati a riguardo né vengono indicati i criteri per la scelta



degli additivi adatti.

Nella domanda di brevetto n. WO 02/26263 a nome Sigmapharm vengono descritte composizioni stabili di gabapentina contenenti uno stabilizzante che comprende un composto in grado di ridurre la forza ionica, ed almeno 20 ppm di un anione di acido minerale.

Gli stabilizzanti appartengono alle seguenti classi: alcoli volatili, alcoli non-volatili, liquidi non-volatili, solidi o liquidi miscibili con acqua, solidi o liquidi non-miscibili con acqua, tensioattivi liquidi o solidi, anti-ossidanti, chetoni o aldeidi.

Attualmente, la gabapentina viene proposta a diversi dosaggi ed in due forme farmaceutiche per uso orale: capsule e compresse.

La produzione industriale di compresse di gabapentina presenta tuttavia diversi inconvenienti legati alla non facile comprimibilità della materia prima.

Si rende necessario quindi ricorrere alla nuova granulazione.

Anche questa procedura, tuttavia, non è esente da problemi pratici in quanto granulando con acqua, in diverse condizioni sperimentali e con procedure diverse, si ottiene sempre la formazione di un idrato con conseguente perdita della struttura cristallina originale.

Una granulazione industriale con solventi organici pone delle limitazioni imponendo l'utilizzo di impianti particolari a salvaguardia degli operatori e dell'ambiente.

Abbiamo ora trovato che i problemi sopra esposti vengono superati granulando gabapentina con PEG (polietilenglicole) con punto di fusione compreso tra 50 e 80°C.

Forma pertanto oggetto della presente invenzione un granulato di gabapentina ottenuto granulando gabapentina con PEG avente punto di fusione compreso tra 50 e 80°C.

Il granulato così ottenuto può essere usato tal quale per la preparazione di compresse o può essere addizionato di altri additivi e quindi compresso.

Volendo, è possibile anche aggiungere alla gabapentina ed al PEG, prima della granulazione, additivi utili per la successiva compressione o per la disgregazione della compressa quali glidanti o disgreganti, esempi specifici essendo il gel di silice, l'amido pregelatinizzato ed il sodio croscarameloso.

E' importante notare come nel brevetto U.S.A. n. 6.054.482 sopra citato dette sostanze rientrino tra quelle là indicate come destabilizzanti del principio attivo. Al contrario, noi non abbiamo osservato alcuna significativa degradazione della gabapentina (misurata attraverso la quantità di lattame formatosi) quando formulata a partire da un granulato secondo la presente invenzione, sia quando questa conteneva meno o più di 20 ppm di un anione di un acido minerale.

Costituisce pertanto un secondo oggetto della presente invenzione un granulato di gabapentina ottenuto granulando la gabapentina con PEG avente punto di fusione compreso tra 50 e 80°C ed additivi scelti tra glidanti, disgreganti e diluenti.

Preferibilmente, e ciò costituisce un ulteriore oggetto dell'invenzione, il granulato conterrà un quantitativo elevato di gabapentina ad esempio superiore all'80% in peso o addirittura superiore al 90% in peso, potendo arrivare anche al 98% in peso, il rimanente 2% essendo il PEG.

Il PEG utilizzabile è quello comunemente impiegato in campo farmaceutico e non è necessario impiegare PEG particolarmente puri. Volendo, si possono impiegare



- 5 -

miscele di PEG a diverso peso molecolare medio in modo che il punto di fusione della miscela si compreso tra 50 e 80°C. D'ora in avanti con il termine PEG indicheremo indifferentemente un unico PEG o una miscela di PEG avente p.f. compreso tra 50 e 80°C.

Il granulato può essere preparato usando rotogranulatori disponibili in commercio quali ad esempio i rotogranulatori veloci (high shear mixer) prodotto dalla Società Zanchetta modello Rotojunior 10 oppure apparecchiature analoghe quali Glatt, Collette, Diosna.

Le composizioni farmaceutiche in compresse possono essere preparate per diretta compressione del granulato oppure aggiungendo al granulato prima della compressione additivi di normale impiego farmaceutico che impartiscono alla compressa proprietà utili sia per la preparazione industriale che per il regolare effetto terapeutico del farmaco con essa somministrato.

Esempi di tali additivi sono disgreganti, lubrificanti e glidanti.

In generale, quando al granulato si desidera aggiungere altri additivi, la composizione della compressa risultante dalla compressione della miscela sarà compresa tra i seguenti valori:

granulato                    70-100% in peso, preferibilmente 80-100%

additivi                    0-30% in peso, preferibilmente 0-20%

Formano pertanto oggetto della presente invenzione le compresse di gabapentina contenenti tra il 70 ed il 100% in peso di un granulato come sopra descritto e tra 0 e 30% in peso preferibilmente tra 0 e 20% di additivi per uso farmaceutico.

Poiché il granulato dell'invenzione non causa la degradazione del principio attivo e poiché una delle forme farmaceutiche per uso orale della gabapentina è costituita



da capsule che la contengono, il granulato stesso può essere impiegato con successo per la preparazione di capsule.

Formano pertanto un ulteriore oggetto della presente invenzione l'uso del granulato come sopra descritto per la preparazione di capsule di gabapentina e le capsule che lo contengono.

Con lo scopo di meglio illustrare la presente invenzione vengono ora forniti i seguenti esempi.

#### Esempio 1

##### Procedura generale per la preparazione del granulato

In un rotogranulatore Zanchetta, modello Rotojunior 10 vengono caricate una miscela di polveri costituita da gabapentina, PEG ed eventualmente altri additivi.

La quantità totale di polveri che si possono caricare nella suddetta apparecchiatura è compresa tra 0,8 e 3 kg e vengono preferibilmente caricati 1-2 kg.

Le polveri vengono miscolate nel rotogranulatore per 5 minuti a 25°C, essendo la velocità della pala di 100 rpm.

Si scalda quindi la miscela in agitazione fino alla temperatura di fusione del PEG (tra 50 e 80°C) con velocità della pala compresa tra 150 e 400 rpm preferibilmente 300 rpm e velocità del frantumatore compresa tra 600 e 1200 rpm preferibilmente 1000 rpm. Si lascia per un tempo compreso tra 30 e 60 minuti preferibilmente 45 minuti.

La miscela viene quindi raffreddata a 25°C mantenendola in agitazione con velocità della pala di 100 rpm e velocità del frantumatore di 1000 rpm.

Si scarica il granulato così ottenuto che, dipendentemente dal quantitativo dei materiali introdotti, può avere una composizione compresa nei seguenti valori:

- 7 -

gabapentina 70-98% in peso

PEG 2-25% in peso

Additivi 0-20% in peso

il totale essendo il 100%.

#### Esempio 2

Con la procedura descritta nell'esempio 1 sono stati preparati i granulati aventi la seguente composizione:

#### Gr 1

Gabapentina 90%

PEG 6000 6%

Amido di mais modificato 4%

#### Gr 2

Gabapentina 88%

PEG 4000 2%

Amido di mais modificato 10%

#### Gr 3

Gabapentina 90%

PEG 1500 1%

PEG 4000 4%

Sodio croscaramelloso 5%

I granulati così prodotti presentano ottime proprietà di scorimento e comprimibilità (angolo di riposo 30-35°C e indice di Carr 10-18%); non si evidenzia la comparsa di prodotti di degradazione della gabapentina e, all'analisi FT-Raman, la gabapentina mantiene la sua forma cristallina originaria.

Esempio 3

I granulati secondo l'invenzione possono essere impiegati per l'ottenimento di compresse farmaceutiche utilizzando normali comprimitrici.

Le miscele idonee all'ottenimento di compresse sono comprese nei seguenti valori:

granulato 70-100% in peso

additivi 0-30% in peso

Co 1

granulato Gr 1 (v. esempio 2) 85%

amido pregelatinizzato 13,5%

silice colloidale 0,5%

magnesio stearato 0,5%

titano biossido 0,5%

Co 2

granulato Gr 3 87%

sodio crosscarameloso 11,5%

silice colloidale 0,5%

magnesio stearato 0,5%

titano biossido 0,5%

Co 3

granulato Gr 2 85%

copolimero dell'acido metacrilico (tipo C) 10%

magnesio stearato 0,5%

titano biossido 0,5%

- 9 -

esteri glicericici dell'acido behenico                  4%

Co 4

Il granulato Gr 1 descritto nell'esempio 2 viene compresso senza l'aggiunta di ulteriori additivi per ottenere compresse.

Co 5

granulato Gr 1                  99%

silice colloidale                  0,5%

magnesio stearato                  0,5%

Co 6

granulato Gr 3                  85%

PEG 4000                  5%

copolimero dell'acido metacrilico (tipo A) 10%

Le compresse così ottenute mostrano proprietà tecnologiche idonee ad un uso farmaceutico (durezza 10-12 Kn, friabilità <0,1%, tempo di disaggregazione compreso tra 10 e 25' generalmente <15') e non evidenziano degradazione del principio attivo o mutamenti della forma cristallina. Esse sono anche idonee per un successivo eventuale rivestimento.

Esempio 4

I granulati identificati come Gr 1 e Gr 2 nell'esempio 2 sono stati usati separatamente per riempire capsule di gelatina ottenendo forme farmaceutiche di gabapentina in capsule (Cap 1 e Cap 2). In maniera analoga sono state preparate capsule contenenti le seguenti composizioni:

Cap 3

granulato Gr 1                  95%



- 10 -

amido di mais 4,5%

silice colloidale 0,5%

Cap 4

granulato Gr 3 98,5%

gliceril behenato 0,5%

silice colloidale 1%

Cap 5

granulato Gr 1 86%

sodio croscaramellosa 10%

titanio biossido 1%

amido di mais 3%.

Rivendicazioni

1. Un granulato di gabapentina ottenuto granulando gabapentina con PEG avente punto di fusione compreso tra 50 e 80°C.
2. Un granulato secondo la rivendicazione 1 in cui la gabapentina è presente in quantitativi superiori all'80% in peso.
3. Un granulato secondo la rivendicazione 1 in cui la gabapentina è presente in quantitativi superiore al 90% in peso.
4. Un granulato secondo la rivendicazione 1 in cui la gabapentina è presente in quantitativi pari al 98% in peso essendo il PEG il 2%.
5. Una composizione farmaceutica di gabapentina in forma di compressa ottenuta comprimendo un granulato secondo la rivendicazione 1.
6. Un' composizione farmaceutica di gabapentina in forma di capsula ottenuta riempendo una capsula di gelatina con un granulato secondo la rivendicazione 1.
7. Una composizione farmaceutica di gabapentina in forma di compressa ottenuta comprimendo un granulato secondo la rivendicazione 1 ed additivi noti utili per la preparazione di compresse.
8. Una composizione farmaceutica di gabapentina in forma di compressa secondo la rivendicazione 7 in cui gli additivi sono scelti tra diluenti, lubrificanti, disgreganti e glidanti.
9. Una composizione farmaceutica di gabapentina in forma di compressa secondo la rivendicazione 7 in cui gli additivi rappresentano tra 0 e 30% in peso e preferibilmente tra 0 e 20% in peso della compressa, il rimanente a 100% essendo un granulato della rivendicazione 1.

10. Una composizione farmaceutica di gabapentina in forma di capsula ottenuta riempiendo una capsula di gelatina con una granulato della rivendicazione 1 e additivi noti utili per la preparazione di forme farmaceutiche in capsula.
11. Una composizione farmaceutica di gabapentina in forma di capsula secondo la rivendicazione 10 in cui gli additivi rappresentano tra 0 e 30% in peso e preferibilmente tra 0 e 20% in peso del contenuto della capsula, il rimanente a 100% essendo un granulato della rivendicazione 1.
12. Un granulato di gabapentina ottenuto granulando gabapentina con PEG avente punto di fusione compreso tra 50 e 80°C ed additivi noti per la preparazione di forme farmaceutiche solide scelte tra compresse e capsule.
13. Un granulato di gabapentina ottenuto granulando gabapentina secondo la rivendicazione 12 in cui gli additivi sono scelti tra diluenti, lubrificanti, disgreganti e glidanti.
14. Un granulato secondo la rivendicazione 12 avente la seguente composizione:

gabapentina	70-98% in peso
PEG	2-25% in peso
additivi	0-20% in peso
15. Una composizione farmaceutica di gabapentina in forma di compressa ottenuta comprimendo un granulato secondo la rivendicazione 12.
16. Un composizione farmaceutica di gabapentina in forma di capsula ottenuta riempiendo una capsula di gelatina con un granulato secondo la rivendicazione 12.
17. Una composizione farmaceutica di gabapentina in forma di compressa o capsula contenente un granulato secondo la rivendicazione 1.

Dott. Stefano Panossian

- 13 -

18. Una composizione farmaceutica di gabapentina in forma di compressa o capsula contenente un granulato secondo la rivendicazione 12.

Stefano Panossian  
N. iscriz. Albo 282 BM



# **Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)**

International application number: PCT/EP04/053233

International filing date: 02 December 2004 (02.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: IT  
Number: MI2003A002399  
Filing date: 09 December 2003 (09.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 28 February 2005 (28.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**